

CENTRO DE ESTUDOS DE MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA



Prognóstico do Choque Séptico em Adultos

Trabalho Final de Mestrado do Mestrado Integrado em Medicina

Aluna: Isabel Maria do Amaral Rodeia Rodrigues de Brito

Orientador: Professor Doutor António Vaz Carneiro

Ano Letivo 2016-2017

Resumo

O choque séptico é a expressão mais grave de sépsis, tendo um prognóstico reservado. Ainda assim, com uma intervenção médica cada vez mais precoce e orientada, a mortalidade tem diminuído ao longo dos últimos 20 anos.

Esta revisão foca os parâmetros clínicos e as intervenções médicas associadas ao prognóstico do choque séptico, tais como as comorbilidades dos doentes ou o início da antibioterapia. A avaliação destes fatores é a base de *guidelines* que, em última análise, ajudam os médicos a melhorar o cuidado que prestam. Da investigação feita até à atualidade resultaram as *guidelines Surviving Sepsis Campaign*, revistas pela última vez em 2012, que fornecem protocolos baseados na evidência e que têm alterado o prognóstico desta situação clínica.

Os fatores associados ao prognóstico estão na base de *scores* como o APACHE III, o SOFA ou o PIRO, que permitem uma estratificação individual do risco. Em termos da intervenção médica, as medidas com maior evidência de impacto prognóstico são a instituição de antibioterapia na primeira hora e terapêutica precoce (6h) guiada por objetivos para otimizar a entrega de oxigénio, por comparação com a necessidade.

Abstract

Septic shock is the end-stage of sepsis and it has a poor prognosis. Still, an earlier and goal-oriented medical approach has decreased its mortality over the past 20 years.

This review focuses on the clinical findings and medical interventions that are associated with the prognosis of septic shock, such as the patient's co-morbidities and the antibiotic therapy. Their assessment is the foundation of the guidelines that ultimately help physicians improve the care they provide. The Surviving Sepsis Campaign Guidelines (last revised in 2012) gather the results of years of research and provide evidence-based protocols that have contributed to an ever-improving prognosis.

Scores such as APACHE III, SOFA, or PIRO include factors that affect the prognosis and are useful tools for predicting individual risk. As far as medical intervention is concerned, it has been established that starting an adequate antimicrobial therapy within the first hour and matching the oxygen delivery with the oxygen demand through an early (6h) goal-directed therapy have the most impact on the prognosis.

Introdução

A sépsis grave e o choque séptico são problemas transversais a toda a Medicina, com uma incidência crescente e um custo superior a \$20 mil milhões em 2011 só nos Estados Unidos ⁽¹⁾. Em 2004, a incidência de sépsis grave foi de 0,5-1,5/1000 habitantes nos Estados Unidos ⁽²⁾. Em Portugal, dados do estudo SACiUCI estimam que 22% das admissões em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) ocorrem em doentes com sépsis adquirida na comunidade ⁽³⁾. Além de frequente, a sépsis representa uma grande causa de morbilidade e mortalidade; esta última a ultrapassar os 50% no choque séptico ⁽⁴⁾.

Sendo o choque séptico um quadro clínico com um prognóstico tão reservado, torna-se premente por um lado a sua prevenção, por outro compreender quais serão os parâmetros mais associados a um melhor ou pior desfecho de modo a estratificar o risco de cada doente, antever os cenários mais prováveis e identificar aspetos passíveis de melhorar. Este investimento permitiu, em França, uma redução da mortalidade de 62,1% para 55,9% entre 1993 e 2000 ⁽⁴⁾.

De acordo com os Consensos Internacionais de 1991 ⁽⁵⁾ e 2001 ⁽⁶⁾ define-se sépsis como a presença de uma síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) associada a infeção, suspeitada ou confirmada (Figura 1). A situação pode progredir para sépsis grave, em que há disfunção *de novo* de pelo menos um órgão, e culminar em choque séptico, que engloba sépsis grave e hipotensão resistente a fluidoterapia.

Com a crescente compreensão da fisiopatologia da sépsis, estas definições foram revistas em Fevereiro de 2016 pelas *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), no 3º Consenso Internacional sobre o tema (Sepsis-3) ⁽¹⁾. Foi mudado o foco da inflamação sistémica para a disfunção de órgão, numa tentativa de melhorar a sensibilidade ⁽⁷⁾ e sobretudo a especificidade dos critérios de diagnóstico ⁽⁸⁾. Assim sendo, a nova definição de choque séptico engloba a nova definição de sépsis, a que se juntam alterações metabólicas, celulares e circulatórias que aumentam o risco de mortalidade e traduz-se clinicamente por hipotensão com necessidade de terapêutica vasopressora para manter a pressão arterial média igual ou superior a 65mmHg e por uma concentração sérica de lactatos igual ou superior a 2mmol.L⁻¹ após fluidoterapia adequada ⁽⁹⁾.

A presente revisão tem como objetivo reunir a informação mais relevante produzida até agora sobre o prognóstico do choque séptico – as características intrínsecas da infeção e do próprio doente que o tornam mais suscetível a um desfecho desfavorável bem como os parâmetros clínicos que se associam a esse desfecho e que podem ser vigiados ou modulados para o melhorar. Com esse propósito foram consultadas a base de dados *Dynamed*, com o termo de pesquisa “sepsis in adults” complementada por uma pesquisa de referências, bem como as publicações mais recentes referentes ao *3rd International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* e livros de texto da área.

Prognóstico – Mortalidade & Morbilidade

O choque séptico é uma situação de mau prognóstico. Apesar de ter melhorado nos últimos 20 anos, a mortalidade era de 38% em Portugal, em 2005 ⁽³⁾. Paralelamente ao aumento do número de sobreviventes, houve um aumento da morbilidade em doentes com choque séptico ⁽¹⁰⁾.

i) Mortalidade

◆ Parâmetros Intrínsecos

(a) Infeção

(b) Doente

(c) Scores

◆ Intervenção Médica

ii) Morbilidade

i) Mortalidade

A mortalidade intra-hospitalar por choque séptico é muito variável entre estudos, como confirmou a revisão sistemática realizada pela *Task Force* da Sepsis-3 ⁽¹¹⁾, que documentou uma mortalidade média de 46,5%, com variações entre 23,0% e 81,8%. De acordo com o artigo de revisão de Annane (2005) ⁽¹²⁾, a mortalidade por choque séptico situava-se entre 35 e 70%; já segundo Angus (2013) ⁽¹³⁾, era de 20-30%. Apesar da variação entre estudos, há evidência de uma redução da mortalidade ao longo dos últimos anos ^(4,12,14).

A mortalidade depende quer da intervenção médica, quer das características basais da situação – como a predisposição do doente ou o agente etiológico ⁽¹²⁾.

♦ Parâmetros intrínsecos

Fisiopatologicamente, a sépsis e a sua progressão dependem quer da infeção, quer da resposta do hospedeiro. Hoje, sabe-se que também são importantes fatores anti-inflamatórios e não apenas pró-inflamatórios – o problema é a desregulação mais do que um excesso da resposta inflamatória (Figura 2) ⁽¹³⁾.

No que diz respeito à infeção, o risco de mortalidade intra-hospitalar é maior se o foco infeccioso for no sistema nervoso central, se a infeção for disseminada ou associada a isquémia intestinal do que se o foco inicial for qualquer uma das seguintes: pielonefrite, colecistite, colangite, enterocolite, diverticulite, infeção associadas a cateter ou infeção do trato urinário associada a uropatia obstrutiva. ⁽¹⁵⁾

Já em relação ao hospedeiro, a desregulação da resposta inflamatória associa-se ao número de órgãos em disfunção e a progressão da disfunção ou falta de melhoria são indicadores de um risco de mortalidade superior ⁽¹⁰⁾. Estão em investigação biomarcadores, como a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT), que possam representar essa desregulação ⁽¹²⁾ e assim ajudar determinar o prognóstico.

A PCR, expressão de um estado inflamatório ou infeccioso, mostrou resultados iniciais promissores. Segundo o estudo SACiUCI ⁽¹⁶⁾, a evolução da PCR nos 3 primeiros dias na UCI tem uma correlação positiva significativa com a mortalidade hospitalar dos doentes com sépsis grave e choque séptico, apesar do valor inicial da PCR não ter. Cada redução de 10% da PCR nesse intervalo aumenta em 32% a

probabilidade de sobrevivência. Ainda assim, segundo a revisão de 2015 de Schuetz e Plebani⁽¹⁷⁾, nenhum dos muitos biomarcadores estudados (marcadores de inflamação, como a PCR e a PCT, de disfunção endotelial, como a E-selectina, e genéticos) está consensualmente estabelecido na avaliação prognóstica da sépsis. São potenciais biomarcadores com valor prognóstico no choque séptico a PCR, a PCT, a presepsina, a proadrenomedulina e certos polimorfismos em genes com o do TNF α .

O estudo prospetivo de Wong et al ⁽¹⁸⁾ resultou num algoritmo de estratificação do risco com recurso a seis biomarcadores (CCL3, HSPA1B, IL8, GZMB, CCL4 e IL1 α), concentração sérica de lactatos, idade e co-morbilidades com valores preditivos positivo de 61% e negativo de 81% para a mortalidade a 28 dias de doentes em choque séptico.

Uma maior *clearance* de lactatos está associada a uma menor taxa de mortalidade em doentes com sépsis grave e em choque séptico ⁽¹⁹⁾. Conclusões semelhantes foram obtidas no estudo de 2016 de Jason Chertoff e Michael Chisum ⁽²⁰⁾, em que a mortalidade a 30 dias foi superior no grupo de doentes com *clearance* de lactatos inferior entre as 24 e 48 horas iniciais; a menor *clearance* de lactatos também se associa a uma maior necessidade de terapêutica vasopressora.

O estudo retrospectivo de Wacharasint et al ⁽²¹⁾ concluiu que a concentração sanguínea de lactatos (medida em média 18h após a instalação do quadro) tem um valor prognóstico semelhante ao do score APACHE III e associa-se à mortalidade a 28 dias dos doentes em choque séptico mesmo dentro dos valores normais de lactatos: quanto mais baixa a concentração de lactatos, menor a mortalidade, que atinge 59% em doentes com concentração média de lactatos de 6,7mmol.L⁻¹. O mesmo estudo também concluiu que os doentes em choque séptico com uma concentração de lactatos baixa (<1,4mmol.L⁻¹) podem beneficiar mais de tratamento com vasopressina do que com noradrenalina.

Além da concentração de lactatos até às 6h, a pressão arterial média (PAM), a saturação venosa de oxigénio (SvO₂) e a pressão venosa central (PVC) também se associam de forma independente à mortalidade a 30 dias dos doentes em choque séptico, sendo que uma PAM inferior a 65mmHg e uma SvO₂ inferior a 70% são os parâmetros às 48h com maior valor preditivo ⁽²²⁾.

Além da resposta ao episódio agudo, as características estruturais do doente (como a idade ou as comorbilidades) também influenciam o prognóstico. Reunindo os vários fatores, foram desenhados modelos preditivos, que permitem estratificar o risco individual, nomeadamente os *scores* PIRO, MEDS, SOFA e APACHE.

Segundo Rubulotta et al. ⁽²³⁾, o *score* PIRO define o risco de mortalidade a partir de 4 fatores: **P**redisposição do doente, **I**nfeção, **R**esposta do hospedeiro e disfunção **O**rgânica despoletada. Varia entre 0-13, com a mortalidade intra-hospitalar de doentes com sépsis grave a atingir os 79,9%, para pontuações iguais ou superiores a 10. Noutra pontuação, proposta em 2011 ⁽²⁴⁾, o total varia entre 0 e 33 e estima-se que a mortalidade intra-hospitalar em doentes com suspeita de infeção atinge os 38,9-40% para scores iguais ou superiores a 20. Já em 2013, Granja et al. ⁽²⁵⁾ avaliaram separadamente a associação entre cada parâmetro do PIRO e a mortalidade intra-hospitalar dos doentes em choque séptico, bem como a aplicabilidade do *score* ao longo da evolução do quadro clínico e concluíram que cada componente (P, I, R e O) se associa à mortalidade independentemente dos outros três e que o score total tem um valor preditivo de 84% para a mortalidade hospitalar. Dentro de cada componente, as variáveis independente e significativamente associadas à mortalidade são as seguintes:

P – sexo masculino, idade >60 anos, doença hepática crónica, doença renal crónica, neoplasia metastizada;

I – infeção nosocomial, hemoculturas positivas e ausência de antibióterapia de acordo com as *guidelines*;

R – aumento da PCR, frequência cardíaca, número e aumento do número de neutrófilos;

O – concentração sérica de lactatos inicial e evolução, SOFA inicial e evolução.

O *score* MEDS (*Mortality in Emergency Department Sepsis*) é útil na previsão da mortalidade a 28 dias em doentes com síndrome de resposta inflamatória sistémica ⁽²⁶⁾ mas a associação é menos evidente em doentes com sépsis grave e choque séptico. Este *score* foi pensado identificação de doentes de risco no Serviço de Urgência (SU). Doentes em choque são melhor avaliados por *scores* próprios para a UCI ⁽²⁷⁾.

O *score* SOFA (Figura 3) foi inicialmente desenvolvido em 1994, pelo grupo de trabalho de sépsis da ESICM ⁽²⁸⁾. O seu objetivo inicial era descrever a disfunção orgânica e não prever o *outcome* do quadro séptico, mas estudos nos últimos 20 anos documentam essa relação. De acordo com Jones et al. (2009) ⁽²⁹⁾, o *score* aplicado a doentes em choque séptico, quer na admissão no SU, quer às 72h, correlaciona-se positivamente com a mortalidade hospitalar. A variação do SOFA ($\Delta\text{SOFA} = \text{SOFA}_{72\text{h}} - \text{SOFA}_{0\text{h}}$) também tem uma relação estatisticamente significativa com este *outcome*. Para uma ΔSOFA igual ou superior a 2 a mortalidade hospitalar é de 42% (vs. 9% para $\Delta\text{SOFA} \leq -2$). A sua associação com o prognóstico e a sua função descritiva fundamentam o uso deste *score* nas definições da Sepsis-3, que se focam precisamente na disfunção de órgão ⁽¹⁾.

A comparação dos *scores* PIRO, MEDS e SOFA, em avaliação prognóstica no contexto do SU, concluiu que o PIRO tem um valor preditivo positivo da mortalidade a 30 dias superior ao dos *scores* SOFA e MEDS em doentes que se apresentam com sépsis grave ou choque séptico no SU ⁽³⁰⁾.

Os próprios critérios de SIRS têm valor prognóstico – segundo o estudo de Kaukonen et al ⁽⁷⁾, a mortalidade aumenta linearmente por cada critério positivo e não há um aumento adicional que justifique a necessidade da presença de pelo menos dois critérios para o diagnóstico, de acordo com o Consenso de 2001 ⁽⁶⁾.

O *score* APACHE III (31) (Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation) aplica-se em doentes críticos, internados na UCI, e apresenta um elevado valor preditivo de mortalidade. Pode ser ajustado a 78 grandes grupos de doenças encontrados nessas unidades, incluindo a doentes em choque séptico. Assume valores entre 0 e 299 pontos e inclui as seguintes categorias: alterações fisiológicas agudas (0-252 pontos, 23 variáveis, como albuminémia ou tensão arterial), idade (0-24 pontos, 7 intervalos) e saúde basal / antecedentes (0-23 pontos, 7 variáveis, como SIDA ou cirrose hepática). Independentemente da doença, nos doentes críticos, cada aumento de 5 pontos do *score* APACHE representa um aumento significativo do risco de mortalidade. No caso particular dos doentes com choque séptico, cada aumento de 5 pontos corresponde a um aumento relativo de 18% do risco de mortalidade.

♦ *Intervenção médica*

O cumprimento das *guidelines* da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) para doentes com sépsis grave e choque séptico ⁽³²⁾ é um fator de bom prognóstico, com uma redução de 25% do risco relativo de mortalidade intra-hospitalar e de 4% na duração do internamento em UCI, por cada aumento de 10% da *compliance* ⁽³³⁾. Deste modo, a mortalidade dos doentes em choque séptico é menor se o diagnóstico for precoce e mediante a implementação das seguintes medidas (Figura 4):

- ✓ **Administração de antibióticos** de largo espectro na primeira hora após a identificação do choque séptico.

A mortalidade aumenta com o intervalo de tempo entre o momento do diagnóstico e o início da terapêutica antibiótica empírica. Com intervalos superiores a 6 horas, a mortalidade dos doentes na UCI com sépsis grave ou choque séptico é de 39,6% e no grupo em que a administração de antibióticos é iniciada na primeira hora é de 32% ⁽³⁴⁾. Diversos estudos obtiveram conclusões semelhantes, nomeadamente um estudo retrospectivo de 2006, conduzido por Anand Kumar, que concluiu que a mortalidade de doentes em choque séptico é de 20,1% se a antibióterapia for iniciada na primeira hora após a instalação da hipotensão e que cada hora de atraso representa um aumento de 7,6% na mortalidade ⁽³⁵⁾.

Segundo as revisões sistemáticas da *Cochrane* ⁽³⁶⁾ em 2010, e da *SCCM* ⁽³⁷⁾ em 2015, não há evidência suficiente sustentar a diferença, em termos de mortalidade, entre a administração precoce (<1h) de antibióticos e a tardia (1-3h), em doente com sépsis grave e choque séptico.

- ✓ **Terapêutica precoce guiada por objetivos** ⁽³⁸⁾, para otimização da entrega de oxigénio aos tecidos. Aplica-se nas primeiras 6 horas após o início do choque, independentemente do local (UCI ou SU), de modo a corrigir a hipotensão e/ou a hiperlactatémia ($> 4\text{mmol.L}^{-1}$), através do recurso faseado a bólus de cristaloides, vasopressores e agentes inotrópicos para manter a PAM $>65\text{mmHg}$, PVC $>8\text{mmHg}$ (12mmHg em doentes ventilados) e SvO₂ $>70\%$. Estas medidas terapêuticas facilitam a otimização hemodinâmica nas primeiras 6 horas, o que está associado a uma menor mortalidade intra-hospitalar, a 28 e a 60 dias.

- ✓ A necessidade de altas doses de vasopressores ou um maior intervalo de tempo para conseguir atingir a estabilidade hemodinâmica também são fatores de pior prognóstico ⁽¹⁾. Ainda em relação a agentes vasopressores, o estudo SACiUCI ⁽³⁾ concluiu que, nos doentes em choque séptico, a terapêutica com dopamina está associada uma mortalidade a 28 dias inferior à da terapêutica com noradrenalina, apesar das *guidelines* da SCC definirem a noradrenalina como terapêutica de primeira linha (evidência nível B – Figura 5) e reservarem a dopamina para circunstâncias especiais (doentes com baixo risco de taquiarritmias e com bradicardia).
- ✓ Administração de corticosteróides se a fluidoterapia e os agentes vasopressores não forem suficientes para atingir a estabilidade hemodinâmica.
- ✓ Controlo da glicémia ($<180\text{mg.dL}^{-1}$), de modo a evitar grandes variações, associadas a uma maior mortalidade
- ✓ Transfusão de concentrado eritrocitário para manter hemoglobina entre $7\text{-}9\text{ g.dL}^{-1}$ – não há diminuição da mortalidade a 30 dias transfundido para obter valores mais altos ($10\text{-}12\text{ g dL}^{-1}$).

ii) Morbidade

De acordo com a revisão de Annane et al, o tempo médio de internamento na UCI é superior em doentes com choque séptico do que doentes críticos sem sépsis. Além disso, estes doentes têm um risco aumentado de infeções nosocomiais e polineuropatia da doença crítica ⁽¹²⁾. A curto prazo, 43% dos doentes com sépsis grave são reinternados nos 90 dias após a alta, sendo a principal causa um novo episódio séptico (6,4%) ⁽³⁹⁾.

Além de novos episódios agudos, há uma elevada prevalência de sequelas entre os sobreviventes de choque séptico ⁽⁴⁰⁾, como declínio cognitivo acentuado, depressão e perturbação pós stress traumático ⁽¹⁰⁾. Entre sobreviventes de sépsis grave com mais de 50 anos, a prevalência de limitação cognitiva moderada a grave torna-se superior ao esperado na população geral nos anos seguintes ao episódio de sépsis; também se verifica um aumento da limitação funcional, que conduz a uma menor capacidade de manter a autonomia nas atividades da vida diária ⁽⁴¹⁾. O estudo de Pandharipande et al. ⁽⁴²⁾ obteve conclusões semelhantes – os doentes críticos têm um alto risco de a longo prazo desenvolverem ou agravarem um declínio cognitivo.

Um estudo alemão de 2016 ⁽⁴³⁾ concluiu que os doentes com sépsis grave e choque séptico desenvolvem polineuropatia de doença crítica e que numa percentagem deles persiste uma diminuição da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas, passados 2 anos. A polineuropatia pode ser a origem da fraqueza muscular que contribui para a limitação funcional ⁽¹²⁾.

A qualidade de vida a longo prazo dos sobreviventes de choque séptico é inferior à da população geral ⁽⁴⁰⁾. Em comparação com sobreviventes de outras doenças críticas, um estudo português concluiu que tanto a qualidade de vida como a mortalidade a 6 meses eram semelhantes ⁽⁴⁴⁾; já um estudo canadiano de 2014 concluiu que em sobreviventes de choque séptico previamente saudáveis a mortalidade a 10 anos é superior e a qualidade de vida é pior quando comparados quer com a população geral, quer com os sobreviventes de outras doenças críticas ⁽⁴⁵⁾. Segundo a revisão de Annane ⁽¹²⁾, ainda há poucos dados sobre o impacto desta condição na sobrevida dos doentes, poderá estar reduzida em 4-8 anos e 20% dos sobreviventes morre no primeiro ano após a alta hospitalar.

Conclusão:

O choque séptico apresenta-se como uma síndrome clínica de prognóstico reservado. Apesar da variabilidade entre diferentes estudos e da melhoria nos últimos 20 anos, a mortalidade mantém-se elevada, com uma média de 46,5%.

A priori, o prognóstico é definido por fatores independentes da intervenção médica. Qualquer um destes estabelece um pior prognóstico: a infeção ter origem no SNC, ser disseminada ou estar associada a isquémia intestinal; a concentração de lactatos estar aumentada e/ou a sua *clearance* estar diminuída; a maior duração do compromisso hemodinâmico (PAM <65mmHg ou SvO₂<70%) com maior necessidade de terapêutica vasopressora; e uma maior gravidade do quadro, avaliada pelo número de órgãos em falência e pela evolução da sua disfunção.

A desregulação inflamatória é a base fisiopatológica do choque séptico e isso fundamenta a intensa investigação sobre o doseamento de moléculas representativas destas vias como biomarcadores da gravidade do processo. A variação da PCR ou algoritmos compostos por vários biomarcadores podem vir a provar-se úteis mas por enquanto não há evidência suficiente para a sua recomendação na avaliação prognóstica destes doentes.

As alterações do organismo em resposta à situação clínica são agrupadas e avaliadas em *scores* como PIRO, SOFA e MEDS usados na estratificação do risco individual. O *score* PIRO inclui também, à semelhança do APACHE, parâmetros relativos à saúde basal do doente (idade, comorbilidades) e correlaciona-se melhor do que os *scores* SOFA ou MEDS com a mortalidade dos doentes que se apresentam no SU em choque séptico. Já o *score* SOFA relaciona-se melhor com a mortalidade destes doentes no contexto da UCI e, pela facilidade da sua aplicação neste meio, é a ferramenta utilizada nas novas definições de sépsis e choque séptico.

Além do prognóstico basal definido pela infeção, pela resposta imunitária e pela saúde prévia do doente, o desfecho do quadro clínico pode ser melhorado com a implementação de determinadas medidas terapêuticas, reunidas nas *guidelines* da SCC – a adesão aos protocolos diminui a mortalidade e o tempo de internamento na UCI. Assim sendo, devem ser iniciados antibióticos de largo espectro na primeira hora após a instalação do choque e paralelamente devem ser otimizados os parâmetros

hemodinâmicos, recorrendo a fluidoterapia com cristalóides e, se necessário, a agentes vasopressores e inotrópicos. Esta terapêutica precoce é orientada para atingir os seguintes objetivos: PAM $> 65\text{mmHg}$, pressão venosa central $> 8\text{mmHg}$ (12mmHg , em doentes ventilados) e $\text{SvO}_2 > 70\%$. Na eventualidade da abordagem inicial ser insuficiente, podem ser utilizados corticosteroides e vasopressina. O controlo da glicémia ($< 180\text{mg.dL}^{-1}$) e da hemoglobina ($7\text{-}9\text{g.dL}^{-1}$) com insulina e transfusões de concentrado eritrocitário, mediante as necessidades, também melhora o prognóstico.

Apesar da redução da mortalidade, estes doentes têm uma elevada taxa de internamentos ($> 40\%$ nos 90 dias após a alta). E além disso, com o aumento do número de sobreviventes a morbilidade associada ao choque séptico tem tido um impacto crescente. O prognóstico a longo prazo inclui um risco acrescido de fraqueza muscular, declínio cognitivo, depressão, perturbação pós *stress* traumático e uma diminuição da autonomia, da qualidade de vida e da sobrevida.

Com as novas definições de sépsis procura-se principalmente um diagnóstico mais específico, ainda que o seu impacto ao nível do choque séptico seja menos expressivo, uma vez que o conceito fundamental permanece o colapso cardiovascular com consequente instabilidade hemodinâmica. Serão necessários mais estudos para averiguar a repercussão das definições de 2016 na estratificação do risco de doentes sépticos, para que também se possam desenhar estratégias terapêuticas mais dirigidas. Aos clínicos pede-se que diagnostiquem melhor, com o objetivo primeiro de prestar o cuidado mais ajustado possível, o que idealmente se expressará num melhor prognóstico.

Agradecimentos:

Ao Professor Doutor António Vaz Carneiro, pela motivação para atingir o objetivo a que me propus.

Aos meus pais, por acreditarem e investirem em mim.

Aos amigos de sempre, pela paciência e pelo companheirismo.

Bibliografia

- (1) Singer M, Deutschman C, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801-810
- (2) Linde-Swirble WT, Angus DC: Severe Sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. Crit Care 2004; 8:222-226
- (3) Póvoa PR et al. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). Crit Care Med 2009; 37: 410-6
- (4) Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 165–72
- (5) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al, and members of the ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20:864-874
- (6) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-1256
- (7) Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al: Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med 2015; 372:1629–1638
- (8) Shankar-Hari M, Deutschmann CS, Singer M. Do we need a new definition of sépsis?. Intensive Care Med 2015 41:909-911
- (9) Jacob JA. New Sepsis Diagnostic Guidelines Shift Focus to Organ Dysfunction. JAMA. 2016; 315(8):739-740
- (10) Russell, James A. "Shock Syndromes Related to Sepsis." In: Goldman-Cecil Medicine. Lee Goldman and Andrew I. Schafer. 25th ed. Vol. 1. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2016. 685-90
- (11) Shankar-Hari M, Phillips G, Levy ML, et al Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. JAMA 2016;315(8):775-787

- (12) Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005;365:63–78
- (13) Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369(9):840-851
- (14) Kaukonen K, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311(13):1308-1316
- (15) Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1204–1213
- (16) Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH, C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Critical Care* 2011, 15:R169
- (17) Schuetz P, Plebani M. Can biomarkers help us to better diagnose and manage sepsis? *De Gruyter Diagnosis* 2015; 2(2): 81–87
- (18) Wong HR, Lindsell CJ, Pettila V, et al. A multi-biomarker-based outcome risk stratification model for adult septic shock. *Crit Care Med*. 2014;42(4):781–789
- (19) Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014;42:2118–2125
- (20) Chertoff et al. Prognostic utility of plasma lactate measured between 24 and 48 h after initiation of early goal-directed therapy in the management of sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Journal of Intensive Care* 2016; 4:13
- (21) Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, et al. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock* 2012;38(1):4–10
- (22) Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005 31:1066-1071

(23) Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, et al. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med* 2009;37(4):1329–1335

(24) Howell MD, Talmor D, Schuetz P, et al. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med* 2011;39(2):322–327

(25) Granja C, Póvoa P, Lobo C et al. The Predisposition, Infection, Response and Organ Failure (Piro) Sepsis Classification System: Results of Hospital Mortality Using a Novel Concept and Methodological Approach. *PLoS ONE* 2013 8(1):e53885

(26) Sankoff JD, Goyal M, Gaieski DF. et al. Validation of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score in patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) *Crit Care Med* 2008;36(2):421–426

(27) Carpenter CR, Keim SM, Upadhye S, et al. Risk stratification of the potentially septic patient in the emergency department: the Mortality in the Emergency Department Sepsis (MEDS) score. *J Emerg Med* 2009 Oct;37(3):319-27

(28) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710

(29) Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1649–1654

(30) Macdonald SP, Arendts G, Fatovich DM, Brown SG. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. *Acad Emerg Med*. 2014;21:1257–1263

(31) Knaus WA, Wagner DP, Draper, EA, et al. The APACHE III Prognostic System Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically Ill Hospitalized Adults. *Chest* 1991; 100:1619-36

(32)Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H., et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):580-637

(33)Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study Intensive Care Med 2014; 40: 1623–1633

(34)Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med 2014; 42:1749–1755

(35)Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589–1596

(36)Siddiqui S., Early versus late pre-intensive care unit admission broad spectrum antibiotics for severe sepsis in adults. Cochrane Database Syst Ver 2010 Oct 6;(19):CD007081

(37)Sterling S.A., Miller W.R, Pryor J. et al .The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2015 Sep;43(9):1907-15

(38)Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-1377

(39)Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions JAMA 2015 March 10; 313(10): 1055–1057

(40)Battle CE, Davies G, Evans PA. Long Term Health-Related Quality of Life in Survivors of Sepsis in South West Wales: An Epidemiological Study. PLoS ONE 2014 9(12):e116304

(41)Iwashyna TJ, Ely E, Smith DM, Langa KM. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. JAMA 2010; 304(16):1787-1794

(42)Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med 2013;369:1306-16

(43)Axer H et al. The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. Crit Care 2016; 20:64

(44)Granja C, Dias C, Costa-Pereira A, et al: Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. Crit Care 2004; 8:R91–R98

(45)Linder A, Guh D, Boyd JH, et al. Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of the general population, Crit Care Med 2014; 42(10):2211–2218

Quadros e figuras:

Figura 1 – Definições de Sepsis ⁽⁷⁾

Table 1 Diagnostic criteria for sepsis

	Infection ^a
	Documented or suspected <i>and</i> some of the following ^b :
	General parameters
	Fever (core temperature >38.3°C)
	Hypothermia (core temperature <36°C)
	Heart rate >90 bpm or >2 SD above the normal value for age
	Tachypnea: >30 bpm
	Altered mental status
	Significant edema or positive fluid balance (>20 ml/kg over 24 h)
	Hyperglycemia (plasma glucose >110 mg/dl or 7.7 mM/l) in the absence of diabetes
	Inflammatory parameters
	Leukocytosis (white blood cell count >12,000/μl)
	Leukopenia (white blood cell count <4,000/μl)
	Normal white blood cell count with >10% immature forms
	Plasma C reactive protein >2 SD above the normal value
	Plasma procalcitonin >2 SD above the normal value
	Hemodynamic parameters
	Arterial hypotension ^b (systolic blood pressure <90 mmHg, mean arterial pressure <70, or a systolic blood pressure decrease >40 mmHg in adults or <2 SD below normal for age)
	Mixed venous oxygen saturation >70% ^b
	Cardiac index >3.5 l min ⁻¹ m ^{-2c,d}
	Organ dysfunction parameters
	Arterial hypoxemia (PaO ₂ /FIO ₂ <300)
	Acute oliguria (urine output <0.5 ml kg ⁻¹ h ⁻¹ or 45 mM/l for at least 2 h)
	Creatinine increase ≥0.5 mg/dl
	Coagulation abnormalities (international normalized ratio >1.5 or activated partial thromboplastin time >60 s)
	Ileus (absent bowel sounds)
	Thrombocytopenia (platelet count <100,000/μl)
	Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dl or 70 μmol/l)
	Tissue perfusion parameters
	Hyperlactatemia (>3 mmol/l)
	Decreased capillary refill or mottling

^a Defined as a pathological process induced by a micro-organism

^b Values above 70% are normal in children (normally 75–80%) and should therefore not be used as a sign of sepsis in newborns or children

^c Values of 3.5–5.5 are normal in children and should therefore not be used as a sign of sepsis in newborns or children

^d Diagnostic criteria for sepsis in the pediatric population is signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature >38.5°C or <35°C), tachycardia (may be absent in hypothermic patients) and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, elevated serum lactate level, and bounding pulses

Figura 2 – Resposta do hospedeiro: fatores pró e anti-inflamatórios na sépsis ⁽¹³⁾

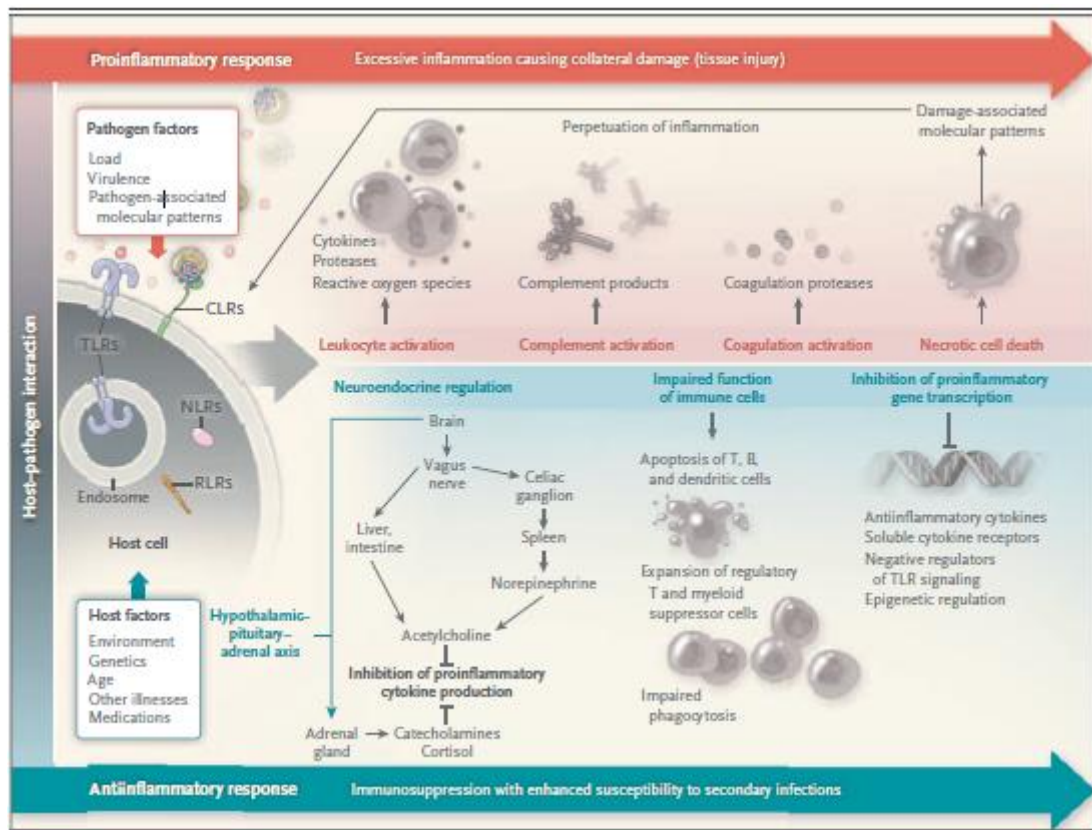


Figura 3 – *Score SOFA* ⁽²⁹⁾

SOFA score	1	2	3	4
Respiration ^a				
PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg)	<400	<300	<220	<100
SaO ₂ /FIO ₂	221-301	142-220	67-141	<67
Coagulation				
Platelets ×10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Liver				
Bilirubin (mg/dL)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular ^b				
Hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS				
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
Renal				
Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

MAP, mean arterial pressure; CNS, central nervous system; SaO₂, peripheral arterial oxygen saturation.

^a PaO₂/FIO₂ ratio was used preferentially. If not available, the SaO₂/FIO₂ ratio was used

^b vasoactive medications administered for at least 1 hr (dopamine and norepinephrine μmg/kg/min).

Figura 4 *Surviving Sepsis Campaign Bundles* – Abordagem nas primeiras 6 horas ⁽³²⁾

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN BUNDLES
TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS:
1) Measure lactate level
2) Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
3) Administer broad spectrum antibiotics
4) Administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L
TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS:
5) Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg
6) In the event of persistent arterial hypotension despite volume resuscitation (septic shock) or initial lactate ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL):
- Measure central venous pressure (CVP)*
- Measure central venous oxygen saturation (Scvo ₂)*
7) Remeasure lactate if initial lactate was elevated*
 *Targets for quantitative resuscitation included in the guidelines are CVP of ≥ 8 mm Hg, Scvo ₂ of $\geq 70\%$, and normalization of lactate.

Figura 5 – Noradrenalina vs Dopamina – Terapêutica vasopressora ⁽³²⁾

Norepinephrine compared with dopamine in severe sepsis					
Patient or population: Patients with severe sepsis Settings: Intensive care unit Intervention: Norepinephrine Comparison: Dopamine Sources: Analysis performed by Djillali Annane for Surviving Sepsis Campaign using following publications: De Backer D. <i>N Engl J Med</i> 2010; 362:779–789; Marik PE. <i>JAMA</i> 1994; 272:1354–1357; Mathur RDAC. <i>Indian J Crit Care Med</i> 2007; 11:186–191; Martin C. <i>Chest</i> 1993; 103:1826–1831; Patel GP. <i>Shock</i> 2010; 33:375–380; Ruokonen E. <i>Crit Care Med</i> 1993; 21:1296–1303					
Outcomes	Illustrative Comparative Risks ^a (95% CI)		Relative Effect (95% CI)	No. of Participants (Studies)	Quality of the Evidence (GRADE) Comments
	Assumed Risk	Corresponding Risk			
	Dopamine	Norepinephrine			
Short-term mortality	530 per 1000	Study population 482 per 1000 (440 to 524)	RR 0.91 (0.83 to 0.99)	2043 (6 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^{b,c}
Serious adverse events —Supraventricular arrhythmias	229 per 1000	Study population 82 per 1000 (34 to 195)	RR 0.47 (0.38 to 0.58)	1931 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^{b,c}
Serious adverse events —Ventricular arrhythmias	39 per 1000	Study population 15 per 1000 (8 to 27)	RR 0.35 (0.19 to 0.66)	1931 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^{b,c}
^a The assumed risk is the control group risk across studies. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI = confidence interval, RR = risk ratio. ^b Strong heterogeneity in the results ($I^2 = 85\%$), however this reflects degree of effect, not direction of effect. We have decided not to lower the evidence quality. ^c Effect results in part from hypovolemic and cardiogenic shock patients in De Backer, <i>N Engl J Med</i> 2010. We have lowered the quality of evidence one level for indirectness.					